

## EMPREGO DO METOXIFLUORANO COMO AGENTE ANALGÉSICO EM CIRURGIA

Análise de 1.000 casos

DR. REYNALDO PASCHOAL RUSSO, E.A. (\*)

O autor relata sua experiência até Setembro de 1964 em 1.000 casos de cirurgia, onde o metoxifluorano foi empregado como agente analgésico, e os resultados obtidos. Chama a atenção para uma potenciação do efeito hipotensor de metoxifluorano, quando se emprega cloropromazina ou trimetafan.

Quando se emprega o metoxifluorano como agente analgésico, são necessárias menores quantidades de galamina e de pentotal sódico. A analgesia pos operatória é prolongada e guarda relação com a quantidade de metoxifluorano recebida pelo paciente.

Ocorre queda da tensão intra ocular e aumento da temperatura cutânea durante a analgesia pelo metoxifluorano, estando ambas relacionadas à hipotensão que se estabelece após a administração do agente.

Medidas da transaminase pirúvicas feitas em pacientes ictericos por obstrução da via biliar, antes e no pós operatório, mostram que o agente não tem ação hepatotóxica, no sentido de destruir uma célula já funcionalmente alterada.

É opinião do autor que o metoxifluorano é um agente seguro e que se deva incorporar definitivamente ao arsenal do anestesiológico.

Baseado no conceito de potência intermediária<sup>(1)</sup>, e no conceito da moderna anestesiologia estar estribada na tríade hipnose, analgesia e relaxamento muscular<sup>(2)</sup>, procuramos observar o comportamento do metoxifluorano \*\* como agente analgésico em cirurgia geral. Os trabalhos de Boisvert e Hudon<sup>(3)</sup> e de Hudon e cols.<sup>(4)</sup>, mostraram o emprego do metoxifluorano como analgésico em obstetrícia, em circuito semi-fechado em concentrações de 0,8 a 0,4%. Usando circuito aberto, e empregando as mesmas quantidades horárias, teríamos assim uma margem de segurança satisfatória.

(\*) Anestesista do Hospital Santa Helena. Chefe do S.A. do Hospital Nossa Senhora do Carmo, S.P.

(\*\*) Metoxifluorano. Pentrane Abbott.

## QUADRO I

Número de Casos	Tipo de Cirurgia
156	Laparotomias ginecológicas
102	Gastroduodenectomias
89	Cirurgia ortopédica e Traumatológica
71	Colpoperineoplastias
67	Hernioplastias
52	Vias biliares extra-hepáticas
40	Laparoplastias
38	Safenectomia + Ligadura de comunicantes
36	Prostatectomias
36	Craneotomias
33	Histerectomias abdominais
31	Mamoplastias
27	Rim e ureter
22	Tireoidectomias
21	Halsted
21	Laparotomias exploradoras
19	Plástica de eventração
16	Simpatectomias lombares
16	Laminectomias
13	Mamectomias
12	Bexiga
9	Colons e delgado
8	Oftalmologia
8	Arteriografia
6	Gastroenteroanastomose
5	Otorrinolaringológicas
5	Esplenectomias
4	Hérnia de hiato diafragmático
4	Anastomose bílio digestiva
3	Torácotomias
3	Duodeno pancreatectomias
27	Outras
1.000	

Analisaremos os primeiros 1.000 casos (até setembro de 1964) onde a droga foi empregada como analgésico para cirurgia geral (Quadro I) em pacientes de ambos sexos, de 16 a 80 anos (Quadro II) em cirurgia com duração de 50 minutos a 9 horas. O risco anestésico dos pacientes está mostrado no Quadro III e as complicações pós-operatórias no Quadro IV.

QUADRO I I

Idade	Número de Casos
0 — 20 .....	38
21 — 30 .....	215
31 — 40 .....	340
41 — 50 .....	179
51 — 60 .....	118
61 — 70 .....	68
71 — 80 .....	42

QUADRO I I I

Risco Anestésico	Número de Pacientes
1	682
2	267
3	51

QUADRO I V

Número de Casos — 318	Complicações Pré-operatórias
120 .....	Hipertensão arterial
76 .....	Patologia Pulmonar
	70 Bronquite
	4 Ásma
	2 Enfisêma
22 .....	Uréia no sôro acima do nível normal
	Distúrbios eletrocardiográficos (Alteração da repolarização, e/ou sinais de isquemia)
21 .....	Hipertensão craniana
21 .....	Icterícia
18 .....	Hipertireoidismo
18 .....	Arritmias
12 .....	Diabetes
8 .....	Enfarte miocárdico progressivo
2 .....	

## MÉTODO

Todos os pacientes receberam como medicação pré-anestésica a atropina em doses de 0.25 a 0.50 mg, associada ou não à doses adequadas de meperidina e prometazina em injeção intramuscular, uma hora antes do início da anestesia.

A indução foi feita com doses de 250 a 500 mg mg de tiobarbiturado I.V., o relaxamento muscular garantido pela galamina e a analgesia mantida pelo metoxifluorano através o vaporizador universal Takaoka. A totalidade dos pacientes foi entubada após spray do laringe com lidocaína a 2 ou 4%. A ventilação dos pacientes foi sempre controlada, empregando o respirador Takaoka, sendo calculada pela fórmula:  $VC = (VEM + VA) F$ . O Volume do espaço morto em mililitros, foi considerado como o pêso corporal em libras, e o volume corrente foi obtido multiplicando-se o V.E.M. por 3 e acrescentando-se 20%.

A cirurgia iniciou-se 10 a 20 minutos após a vaporização do metoxifluorano, tempo êsse, que permite a vaporização de 2,5 a 5.0 ml da droga. A concentração foi determinada pelo disco de cálculo do vaporizador universal, em relação às duas variáveis, fluxo e consumo em 10 minutos. Pequenas doses adicionais de tiopental sódico a 2.5% eram administradas sempre que o paciente mostrasse sinais de retôrno da consciência, e doses fracionadas de galamina administradas foram injetadas quando necessário.

## RESULTADOS

*Concentrações empregadas:* Observadas as condições gerais do paciente, e os sinais de analgesia, em nossa experiência, empregamos as seguintes concentrações: na primeira hora concentrações de 0.2 a 0.4%, na segunda hora concentrações de 0.1 a 0.2%. Daí em diante concentrações progressivamente menores, e mesmo vaporização intermitente da droga. Temos empregado concentrações de 0.5% dentro da primeira meia hora. Como se observa, as concentrações são variáveis e decrescentes à medida que a cirurgia se prolonga; assim sendo a concentração e o consumo do agente são referidos à uma determinada hora. É óbvio que essas concentrações são menores nos velhos e em pacientes em mau estado geral.

A vaporização do agente é interrompida no fechamento da aponevrose em cirurgia prolongada, ou no fechamento da pele em cirurgia que requer menos tempo para ser concluída.

Da quantidade de metoxifluorano consumida, apenas a metade é utilizada para a analgesia do paciente, uma vez que

na fase expiratória do respirador, continua o borbulhamento no vaporizador.

*Pulso.* Observamos quase constantemente um aumento da frequência cardíaca durante o ato anestésico, em relação aos valores prévios, provavelmente pela ação vagolítica da galamina.

Ocorrendo bradicardia, é interpretada como plano profundo de anestesia, descontinuando-se a vaporização do agente. Geralmente 5 a 20 minutos depois, a condição volta ao normal. Habitualmente a bradicardia denunciadora de plano profundo de anestesia, está associada à hipotensão.

Quando há taquicardia, acompanhada de hipertensão, aumento do diâmetro pupilar "em presença de secreção lacrimal", aumentamos a vaporização do metoxifluorano, pois cremos que esse conjunto de sinais significa plano muito superficial de analgesia.

Não notamos agravamento das arritmias pré-existentes pela administração de metoxifluorano, e o controle eletrocardiográfico feito nos pacientes com enfarte do miocárdio progressivo, não mostrou alterações em relação aos anteriores, o que confirma os estudos de Wyant<sup>(5)</sup> e cols. Acreditamos que esses fatos sejam devidos à boa ventilação pulmonar associada à administração do metoxifluorano em concentrações analgésicas, bem como ao emprego da atropina, que experimentalmente mostra-se capaz de "bloquear" arritmias<sup>(6)</sup>.

*Pressão arterial.* Ocorre mais freqüentemente uma queda tensional em relação aos valores pré-anestésicos, depois do início da administração do metoxifluorano, da ordem de 5 a 15%, cujos valores se mantêm estáveis durante o decorrer da cirurgia. Menos freqüentemente a pressão arterial não se modifica ou eleva-se depois da administração do agente, mantendo-se estável durante todo o decorrer da cirurgia, quando não há perda sangüínea apreciável.

Interpretamos as hipotensões acompanhadas de bradicardia como plano profundo de anestesia, interrompendo a vaporização do agente, o que faz retornar a condição aos valores anteriores, 5 a 20 minutos após. Este fato é mais comum acontecer em cirurgia prolongada, em pacientes idosos ou em mau estado, onde se não houver atenção para o controle da vaporização, facilmente ocorre superdosagem.

Quando se emprega adrenolítico no pré-operatório, observa-se uma potenciação do efeito hipotensor do metoxifluorano; a hipotensão é mais acentuada e demanda mais tempo para voltar ao normal depois de interrompida a administração do agente.

Ocorre também hipotensão mais acentuada quando concomitante ao emprego do metoxifluorano, usa-se trimetafan.

Nêste caso o gotejamento dêste e as concentrações daquêle devem ser cuidadosamente controladas para se evitar hipotensões muito acentuadas.

*Sangramento operatório.* A impressão que tínhamos de diminuição do sangramento operatório, pudêmo-la confirmar comparando as perdas sangüíneas em 10 operações de mamoplastia pela técnica de Helene, executadas pelo mesmo cirurgião plástico e onde a ressecção glandular e de pele foi aproximadamente a mesma. A metade dos casos foi conduzida pela seqüência tiopental, meperidina, protóxido de azôto-oxigênio e galamina; a outra metade pela seqüência tiopental, galamina, metoxifluorano. Nos 5 primeiros casos a ventilação foi controlada pelo Espiropulsator e nos demais pelo respirador Takaoka. Os resultados estão no Quadro V.

A diminuição do sangramento sem queda tensional apreciável, poderia ser explicada pela vasoplegia que se estabelece em consequência de uma possível ação ganglioplégica da droga. Warker e cols. <sup>(7)</sup> observaram uma diminuição de 11% da resistência periférica em anestésias com metoxifluorano.

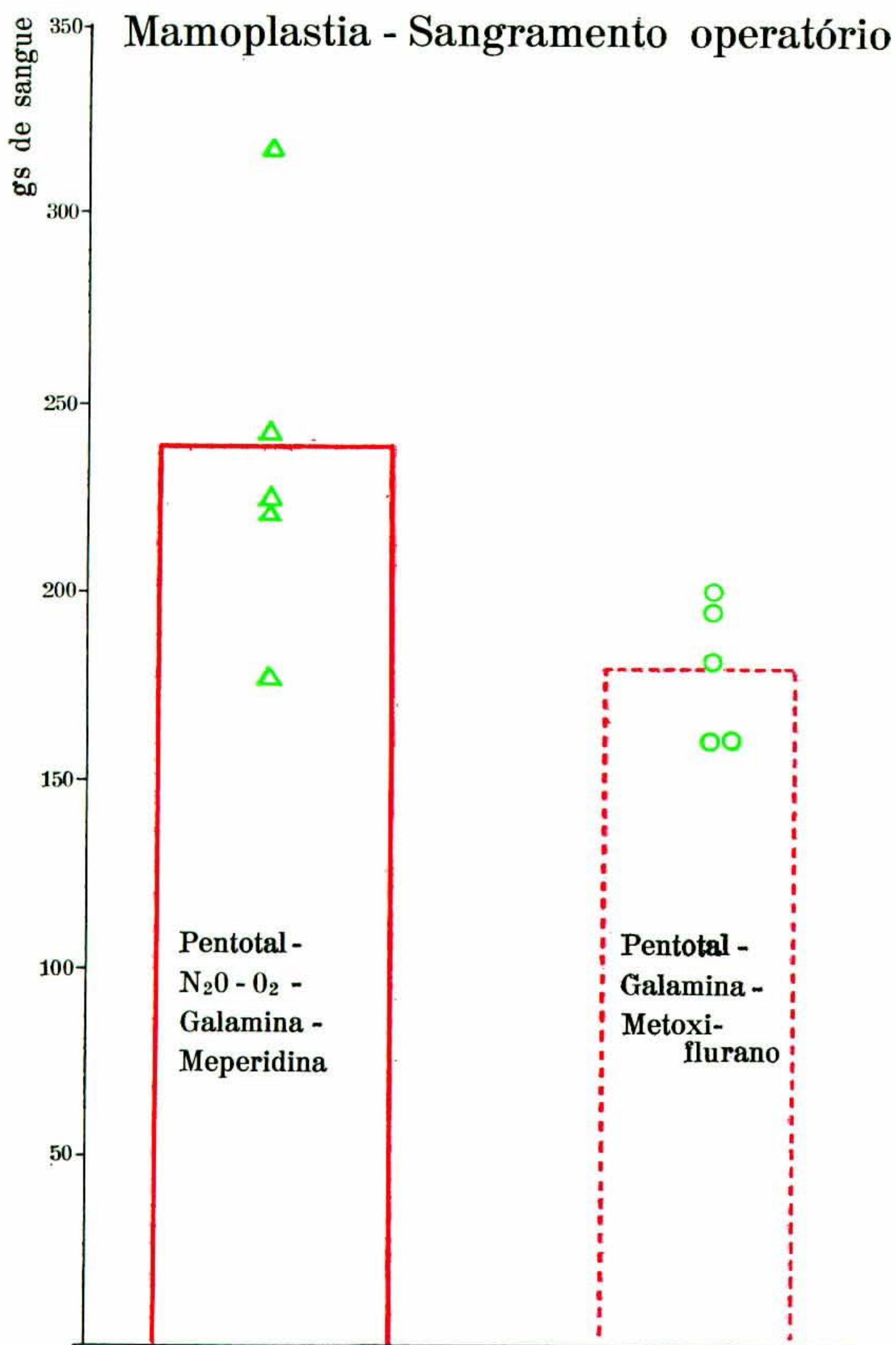
Clínicamente o metoxifluorano comporta-se como uma droga de ação ganglioplégica; experimentalmente desconhecemos estudos à respeito.

*Sudorese.* Geralmente não se observa sudorese nos pacientes, exceto em alguns casos durante a tração de vísceras do andar supramesocólico, acompanhada de hipertensão, taquicardia e aumento do diâmetro pupilar. Essa condição é corrigida com o aumento da concentração do metoxifluorano administrado, mostrando que êsse conjunto de sinais é a tradução da dor num paciente curarisado e em plano muito superficial de analgesia.

*Musculatura brônquica.* Não observamos sinais de aumento da atividade da musculatura brônquica, traduzida por sinais clínicos de broncoespasmo imputáveis à administração de metoxifluorano. Êste agente não estimula a fibra muscular lisa dos bronquíolos, <sup>(8)</sup> não sendo portanto contraindicado em pacientes asmáticos. Não observamos também, aumento da secreção tráqueobrônquica durante a administração de metoxifluorano.

*Cor da pele.* A intensa palidez da pele, especialmente de extremidades, observada por alguns durante e após anestesia com metoxifluorano, nós a observamos somente algumas vezes e nêsses casos estava associada a bom enchimento capilar, pressão arterial normal ou próxima dela. De uma maneira geral, pela nossa experiência em confronto com os achados da literatura, podemos dizer que, quando se empregam concentrações analgésicas de metoxifluorano raramente se observa palidez de extremidades. Nunca observamos cianose.

QUADRO V

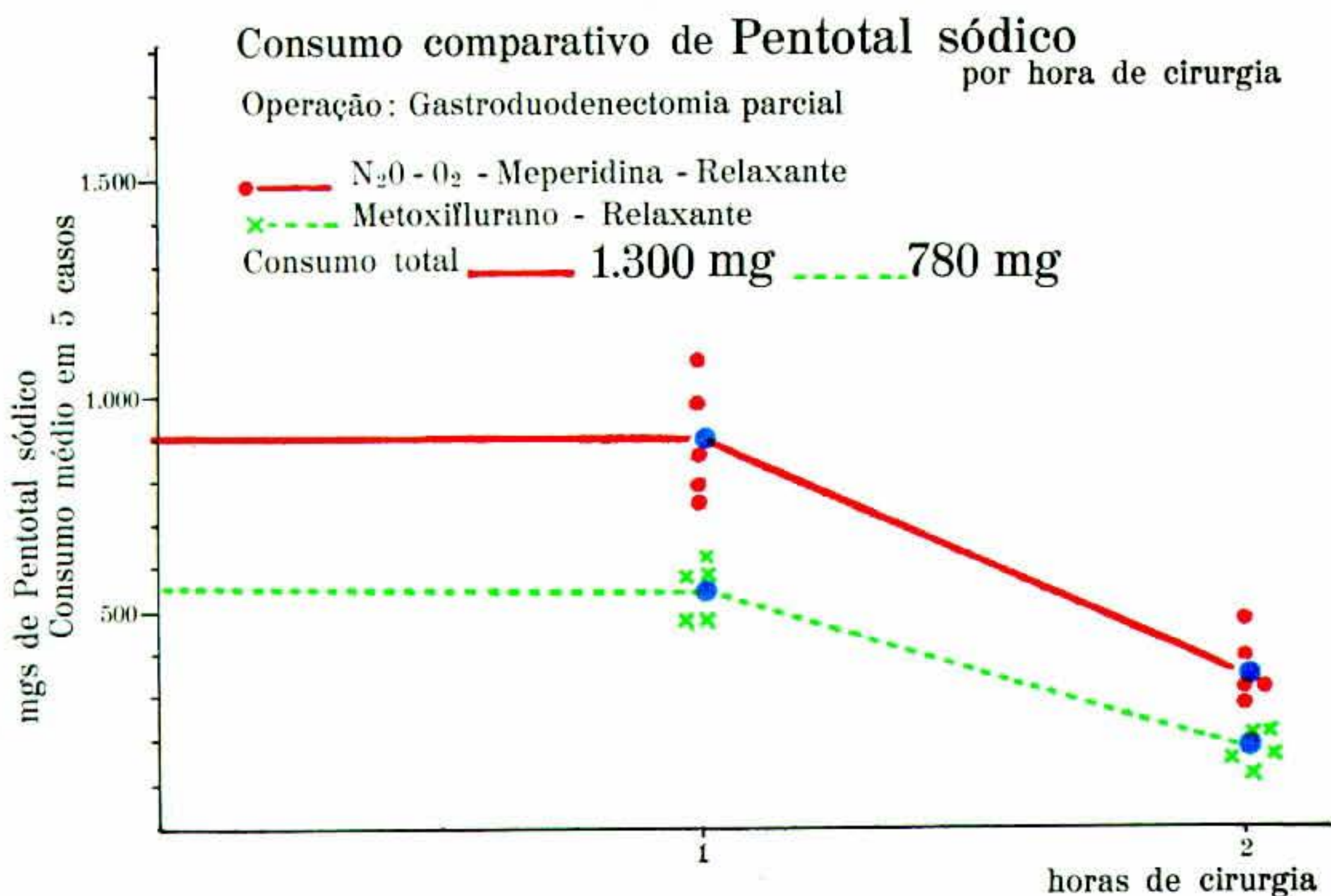


Observa-se redução da quantidade perdida de sangue durante a cirurgia, com a seqüência tiopental, galamina e metoxiflurano.

*Olhos.* Quando o plano de anestesia é adequado, ocorre mióse acentuada e secreção lacrimal, diminuindo esta a medida que o plano se torna muito profundo. Um aumento do diâmetro pupilar com reflexo à luz presente, em presença de secreção lacrimal, e acompanhado de hipertensão e taquicardia, significa grau insuficiente de analgesia, e indica aumento na vaporização do agente. Não se observam deslocamentos verticais ou horizontais dos globos oculares. A posição do globo ocular é central.

*Consumo de Tiopental Sódico.* Tínhamos a impressão de que menores quantidades de tiopental sódico eram requeridas, quando o metoxifluorano era empregado como agente analgésico. Comparamos 10 casos de gastréctomia de duração de aproximadamente 2 horas, executadas por um mesmo cirurgião, a metade empregando protóxido de azôto-oxigênio, meperidina, e em 5 casos empregando o metoxifluorano como analgésico. Em ambos os grupos a ventilação foi controlada e a galamina empregada como relaxante muscular. Os resultados estão expostos no Quadro VI, onde pode-se notar uma nítida diminuição na quantidade de tiopental sódico requerida, tanto na primeira como na segunda hora, quando o metoxifluorano foi empregado como analgésico, da ordem de 40% em relação ao outro grupo.

QUADRO VI

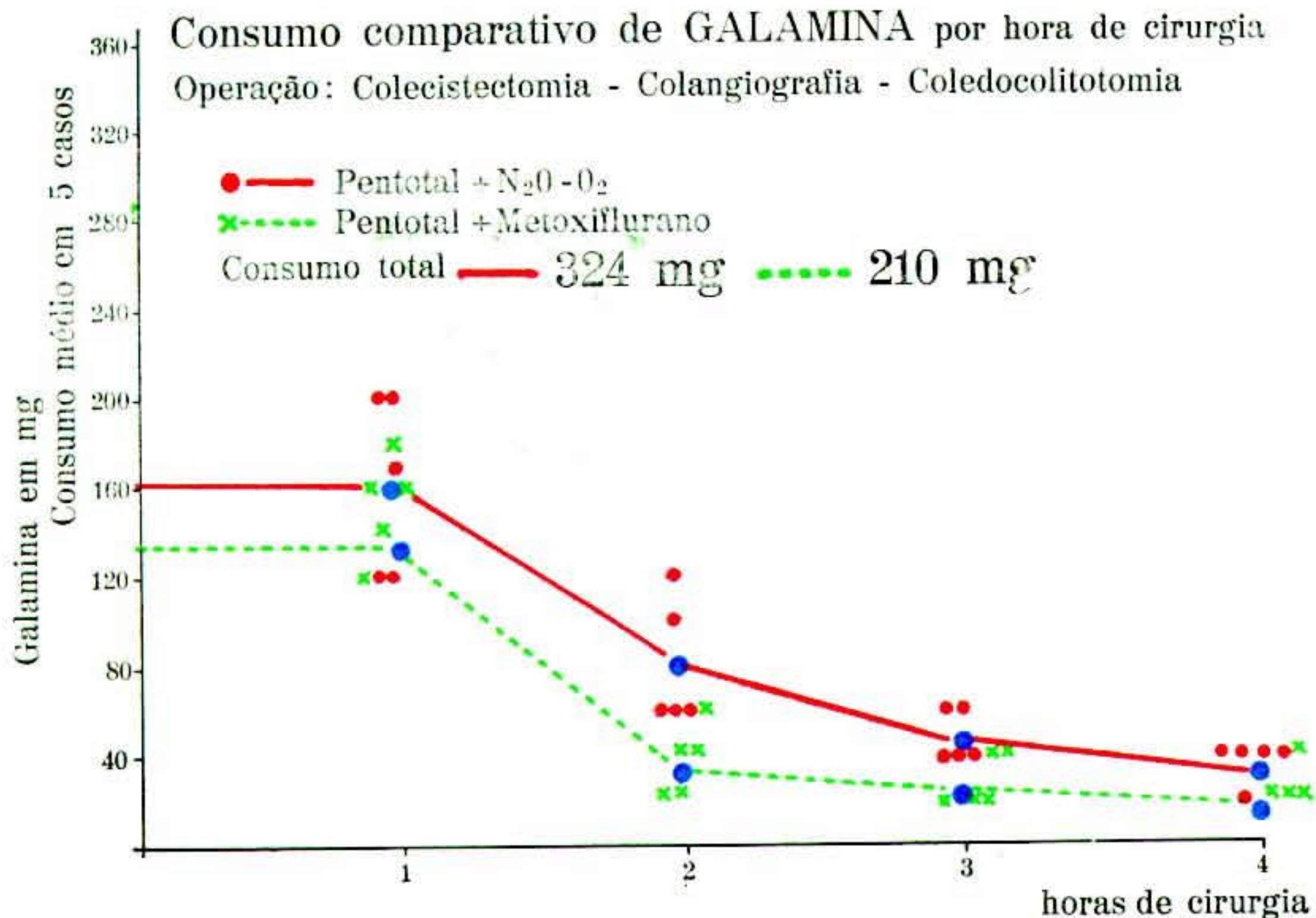


Observa-se que as quantidades de tiopental necessárias, são menores quando do emprêgo do metoxifluorano como analgésico.



*Consumo de galamina.* Comparando o consumo médio de galamina em cirurgia das vias biliares, notamos uma menor necessidade de relaxante na cirurgia onde era empregado metoxifluorano como agente analgésico, (Quadro VII), em relação ao grupo conduzido com protóxido de azôto-oxigênio. Este fato tem duas explicações: o metoxifluorano é um analgésico potente que bloqueia a resposta muscular da dor<sup>(9)</sup>, ou possui ação medular direta<sup>(10)</sup>. Como consequência do em-

QUADRO VII



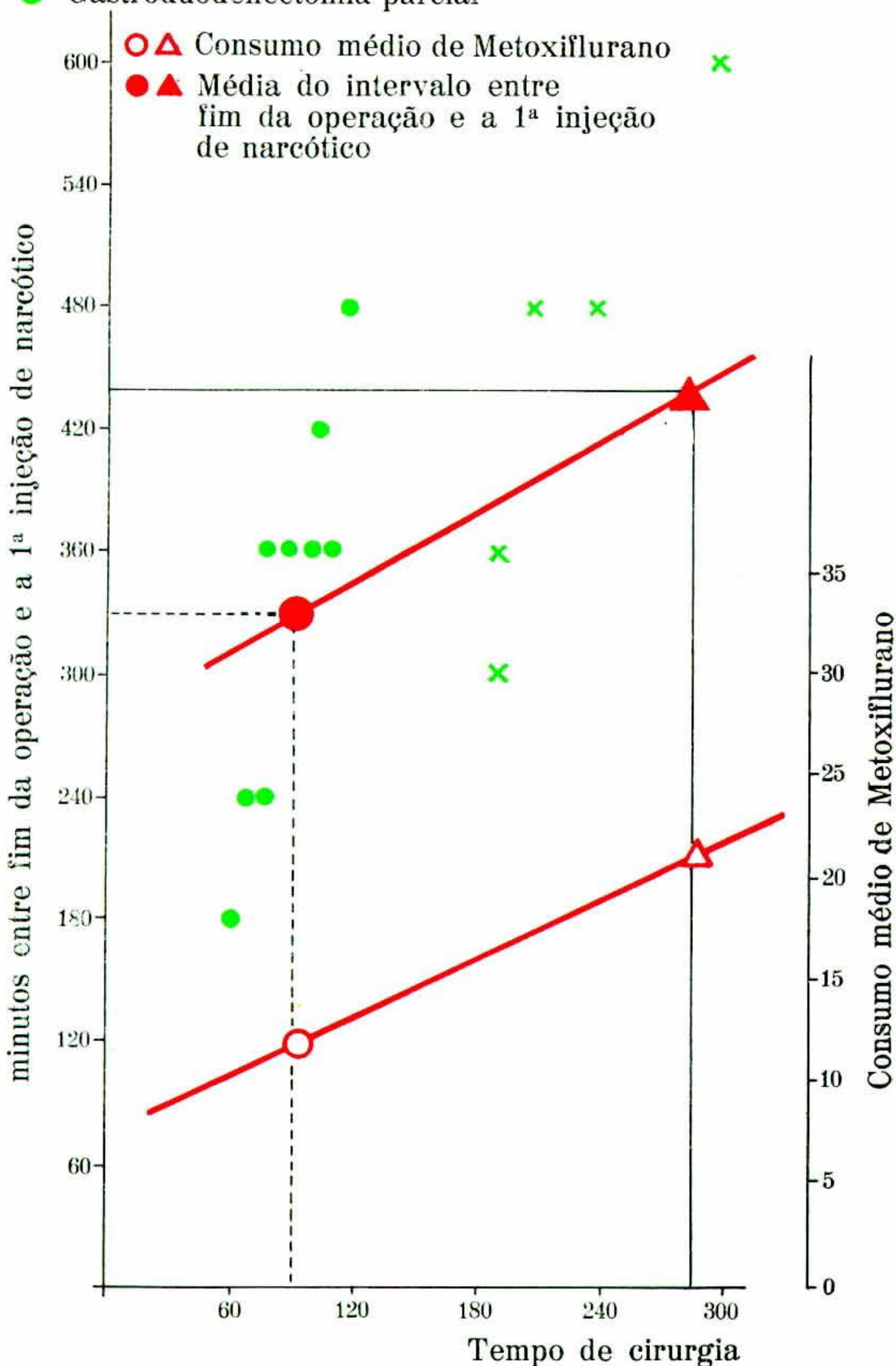
Notar redução em cerca de 35% nas quantidades de galamina necessárias, quando o metoxifluorano é empregado como agente analgésico.

prêgo de menores quantidades de galamina, menores quantidades de prostigmina são necessárias para a descurarização do paciente.

*Administração de drogas vasopressoras.* O metoxifluorano possuindo halogenados em sua molécula, impossibilitaria o uso simultâneo de epinefrina, sob pena de fibrilação ventricular, como ocorre em situações onde são empregados anestésicos halogenados derivados de hidrocarbonetos (clorofórmio, cloreto de etila, etc.).

Estudos experimentais fazem referência ao emprêgo simultâneo de epinefrina I.V. durante anestesia pelo metoxifluorano, sem a ocorrência de fibrilação ventricular<sup>(11, 12)</sup>,

- ✕ Colecistectomia - Colangiografia - Coledocolitotomia
- Gastroduodenectomia parcial



Observa-se um paralelismo entre as quantidades vaporizadas de metoxiflurano e a duração da analgesia

embora Bamforth <sup>(13)</sup>, tenha conseguido fibrilação ventricular no cão durante anestesia profunda pelo metoxifluorano, injetando adrenalina.

Na clínica tem sido empregada a infiltração de certas áreas, com solução de epinefrina durante a anestesia com metoxifluorano sem ocorrer fibrilação ventricular, em pacientes adultos e em crianças <sup>(14, 15, 16)</sup>. Recentemente foi comunicada <sup>(17, 18)</sup>, a infiltração do nariz com solução anestésica contendo noradrenalina, durante anestesia pelo metoxifluorano, sem ocorrência de fibrilação ventricular.

A infiltração com solução contendo adrenalina, é admitida em tecido celular sub-cutâneo onde a absorção é lenta <sup>(19)</sup>, durante a analgesia com metoxifluorano, embora tenha sido usada sem maiores percalços em septo <sup>(14)</sup> e em rinoplastias <sup>(17, 18)</sup>.

Para antagonizar uma hipotensão grave e intensa bradicardia observada em paciente em mau estado geral, sob anestesia com metoxifluorano, empregamos 4 mg de veritol <sup>(R)</sup>, intravenoso. Observamos brusca elevação da pressão arterial (de 50 para 140 mmHg) e taquicardia (de 54 para 128 batimentos) sem ocorrência de fibrilação ventricular.

*Analgesia pós-operatória.* A impressão de analgesia pós-operatória prolongada pudemos demonstrar, verificando o intervalo entre o final da operação e a necessidade da primeira injeção de analgésico narcótico. É nossa impressão que ela

## QUADRO IX

## PENTRANE – PÓS-OPERATÓRIO

### NÁUSEA e/ou VÔMITO

Cirurgia	No. de casos	%
Gastroduodenectomia	10	10,2
Colecistectomia	7	13,4
Laparotomia Ginecologia	16	10,3
Histerectomia	4	12,1
Cirurgia plástica	11	8,4
Ortopedia	9	10,0
<b>MÉDIA 10,7%</b>		

## QUADRO X

## Pressão ocular e PENTRANE

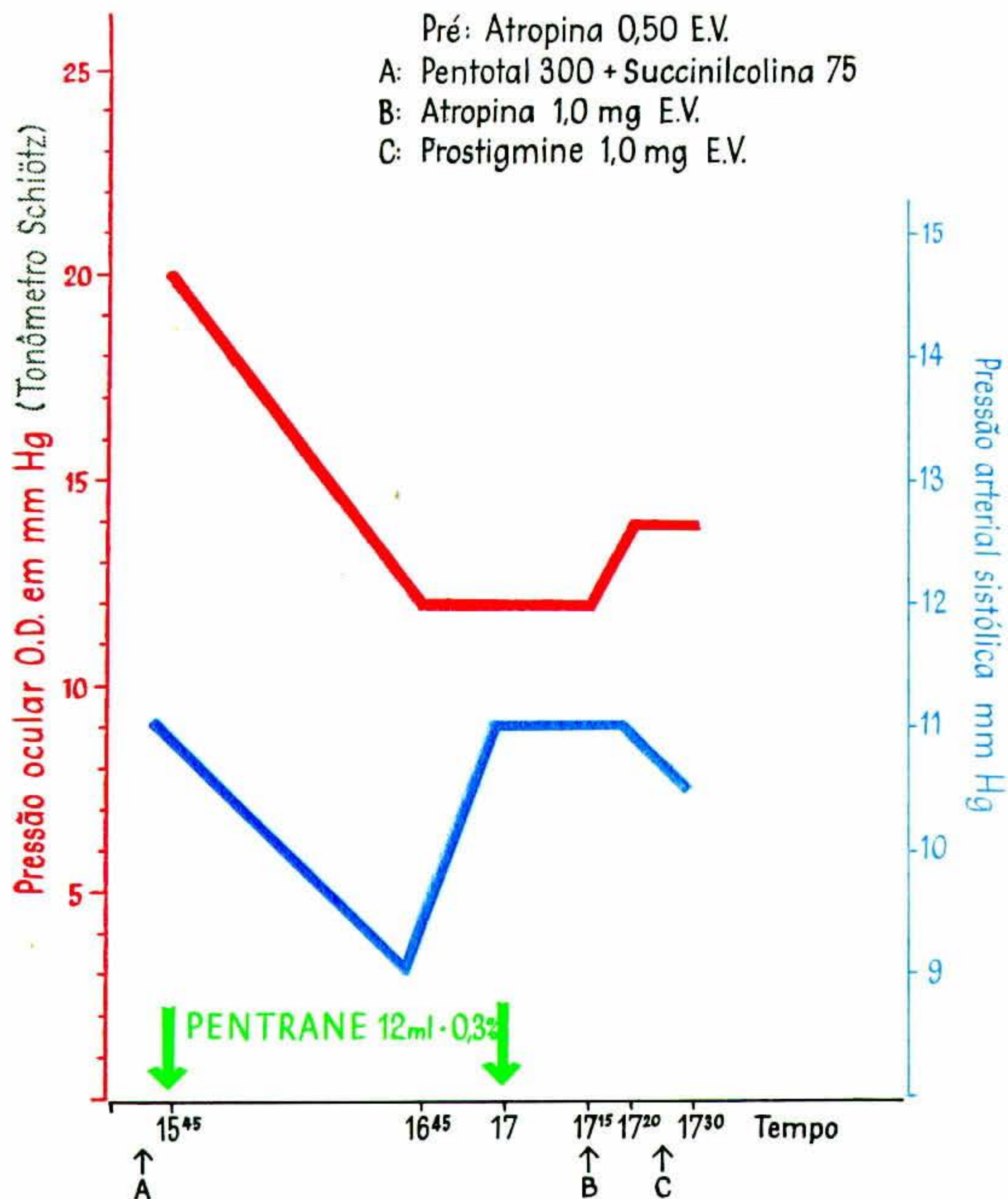
A.P.S., 34 - Ferimento Abdome  
Sutura de intestino

Pré: Atropina 0,50 E.V.

A: Pentotal 300 + Succinilcolina 75

B: Atropina 1,0 mg E.V.

C: Prostigmine 1,0 mg E.V.



Nota-se que a queda da pressão intra ocular atinge o máximo durante a queda da pressão sistólica. Em B, a injeção de atropina não eleva a tensão intraocular aos níveis pré anestésicos. As flexas indicam o tempo de administração do metoxifluorano.

é muito mais prolongada que aquela observada com éter ou halotano.

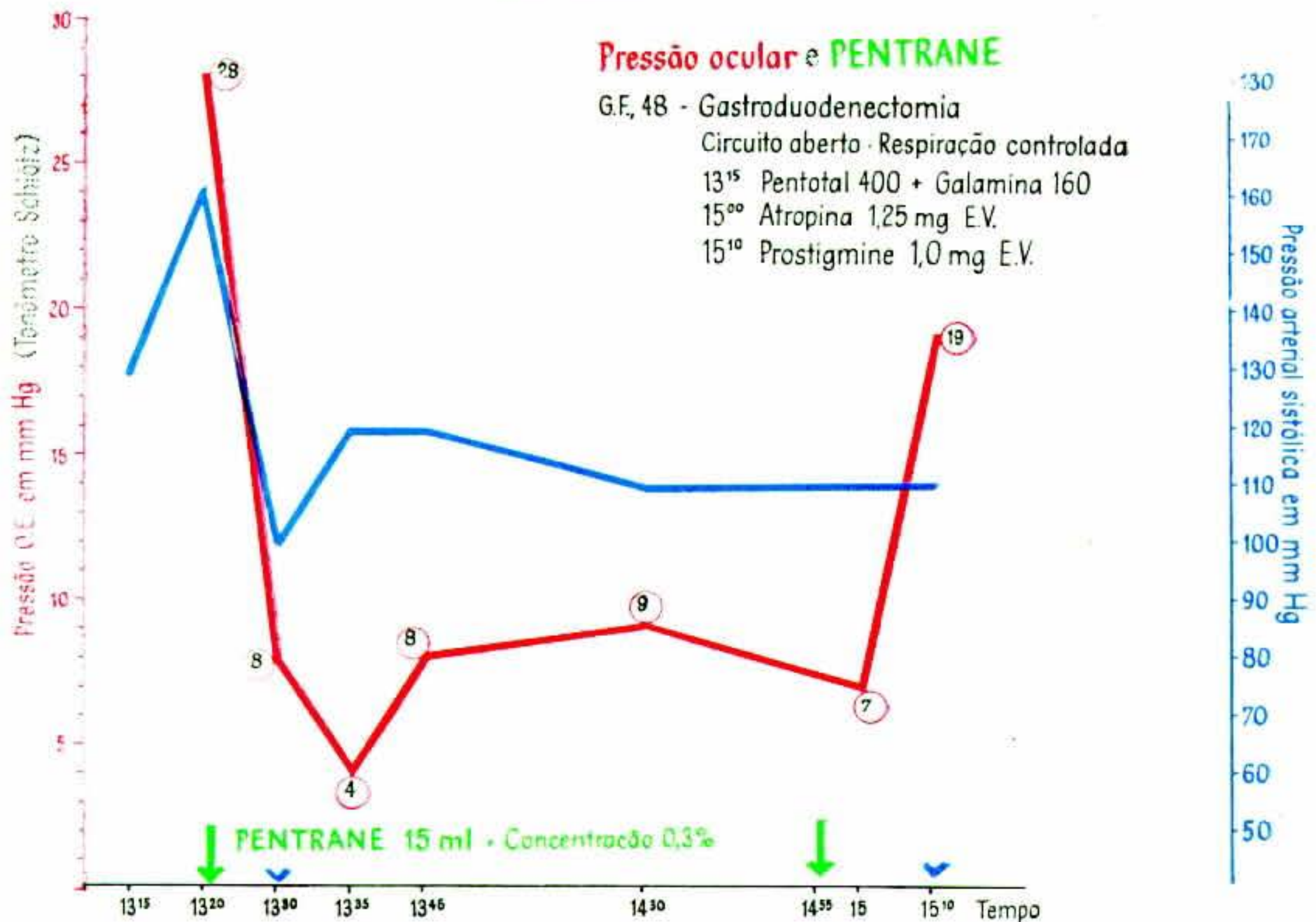
Pudemos verificar também, que a analgesia pós-operatória é proporcional à quantidade de metoxifluorano recebida pelo paciente como está demonstrado no Quadro VIII. Unindo-se os dois pontos de consumo, e os dois pontos de intervalo entre o final da operação e o momento da aplicação da primeira injeção de analgésico narcótico, obtém-se 2 retas quase que paralelas.

No pós anestésico é freqüente perceber-se o odor de metoxifluorano no hálito dos pacientes.

*Náuseas e vômitos.* O Quadro X mostra a porcentagem de náuseas e vômitos no pós-operatório. O vômito quando ocorreu, nunca exigiu medicação anti-emética e nenhum paciente vomitou mais do que 3 vezes.

*Pressão intra-ocular.* Medimos a tensão intra-ocular em 6 casos de cirurgia onde empregávamos o metoxifluorano como analgésico, constando em todos os casos uma baixa da tensão intra-ocular. A queda da tensão intra-ocular está nitidamente relacionada com a hipotensão que ocorre após a administração do agente (Quadros X e XI). Se bem que

QUADRO XI

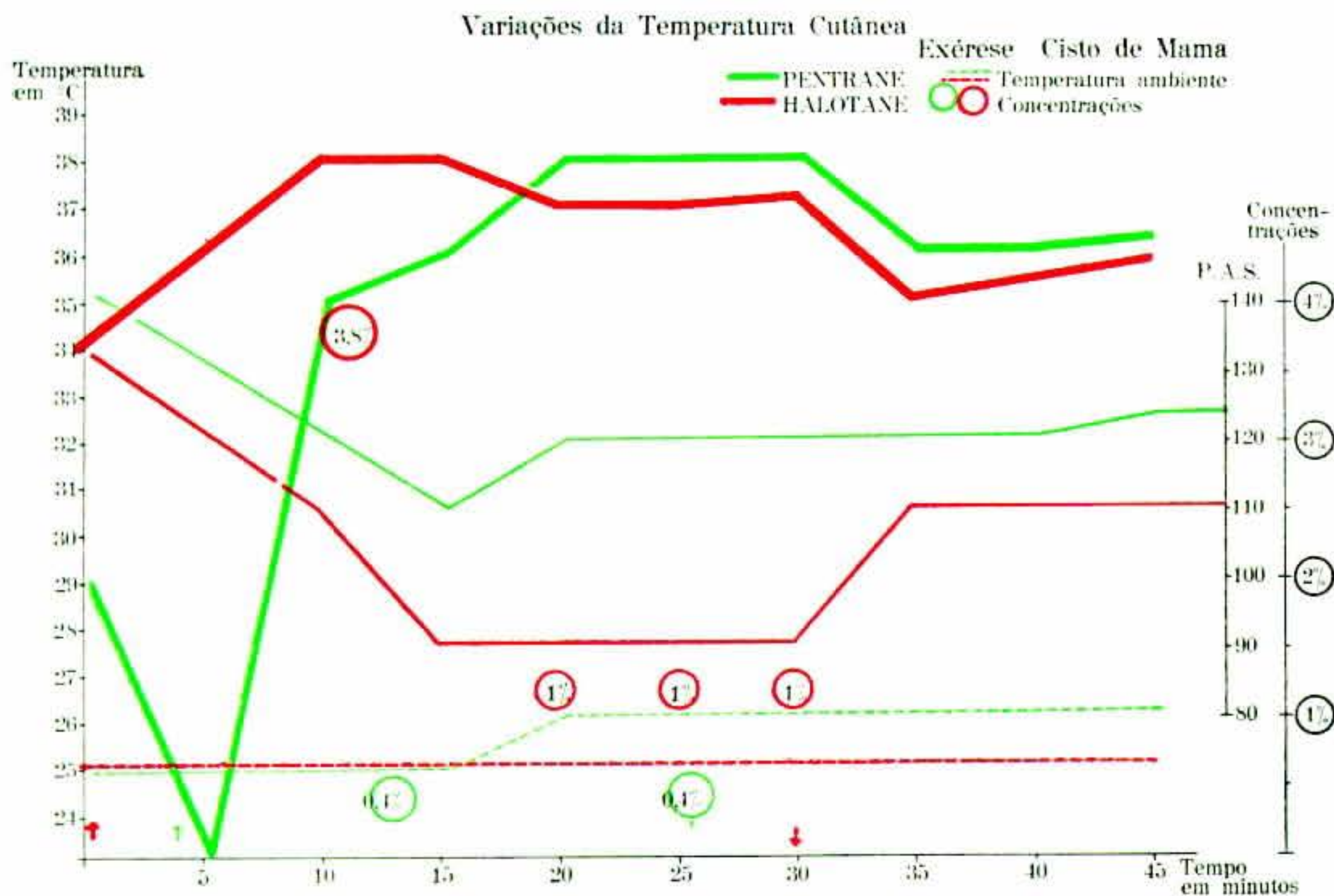


As flexas indicam o tempo de vaporização do metoxifluorano. Em V, tempo de cirurgia. Observa-se que a elevação da tensão intra ocular não atinge o alto nível inicial após a injeção de atropina ao final da cirurgia.

o metoxifluorano não impede a elevação da pressão intraocular após injeção de atropina intravenosa, êsse aumento da tensão nunca atinge os valôres iniciais, mesmo quando êstes eram elevados de início, antes da administração da analgesia.

*Temperatura cutânea.* Fizemos as medidas da temperatura cutânea em 10 pacientes operados sob analgesia com metoxifluorano, em sala com contrôle da temperatura.

QUADRO XII



Em traço fino as variações da pressão arterial sistólica (P.A.S.) e em traço mais grosso as variações da temperatura cutânea. As flexas indicam início e fim da administração do anestésico. Observar a queda da temperatura após a administração de tiopental-galamina e a rápida subida, após iniciada a vaporização de metoxifluorano. Notar ainda que os mesmos níveis de elevação da temperatura são alcançados com menores concentrações de metoxifluorano.

Observamos uma queda na temperatura cutânea após indução com tiobarbiturato-curare, e uma rápida subida além do valor pré-anestésico, em seguida à vaporização do metoxifluorano. No Quadro XII, estão indicadas as variações da temperatura cutânea, pressão arterial sistólica e concentrações em dois casos de exérese de cisto de mama. Observa-se que quando se emprega o halotano em circuito fechado, não se tem a queda inicial da temperatura após injeção de tiobarbiturato-curare.

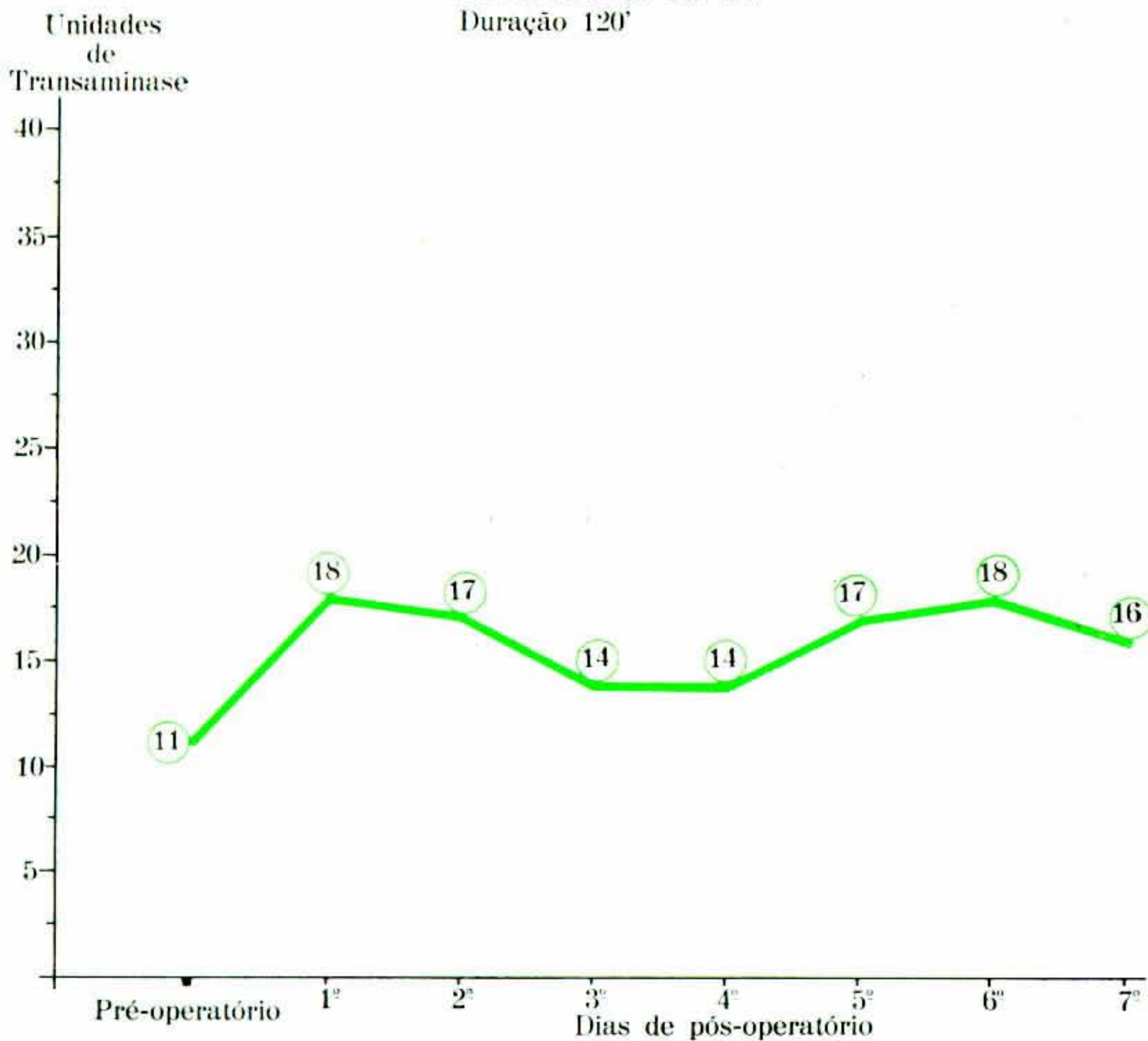
*Pacientes ictericos e metoxifluorano.* Estudos experimentais e clínicos (20, 21, 22, 23), mostraram que as alterações nas

provas de função hepática após anestesia com metoxifluorano, era equiparável àquelas obtidas após anestesia com éter etílico ou ciclopropano.

## QUADRO XIII

## Variações da Transaminase pirúvica

AA, 35, masc.  
Gastroduodenectomia  
PENTRANE 18 ml  
Duração 120'



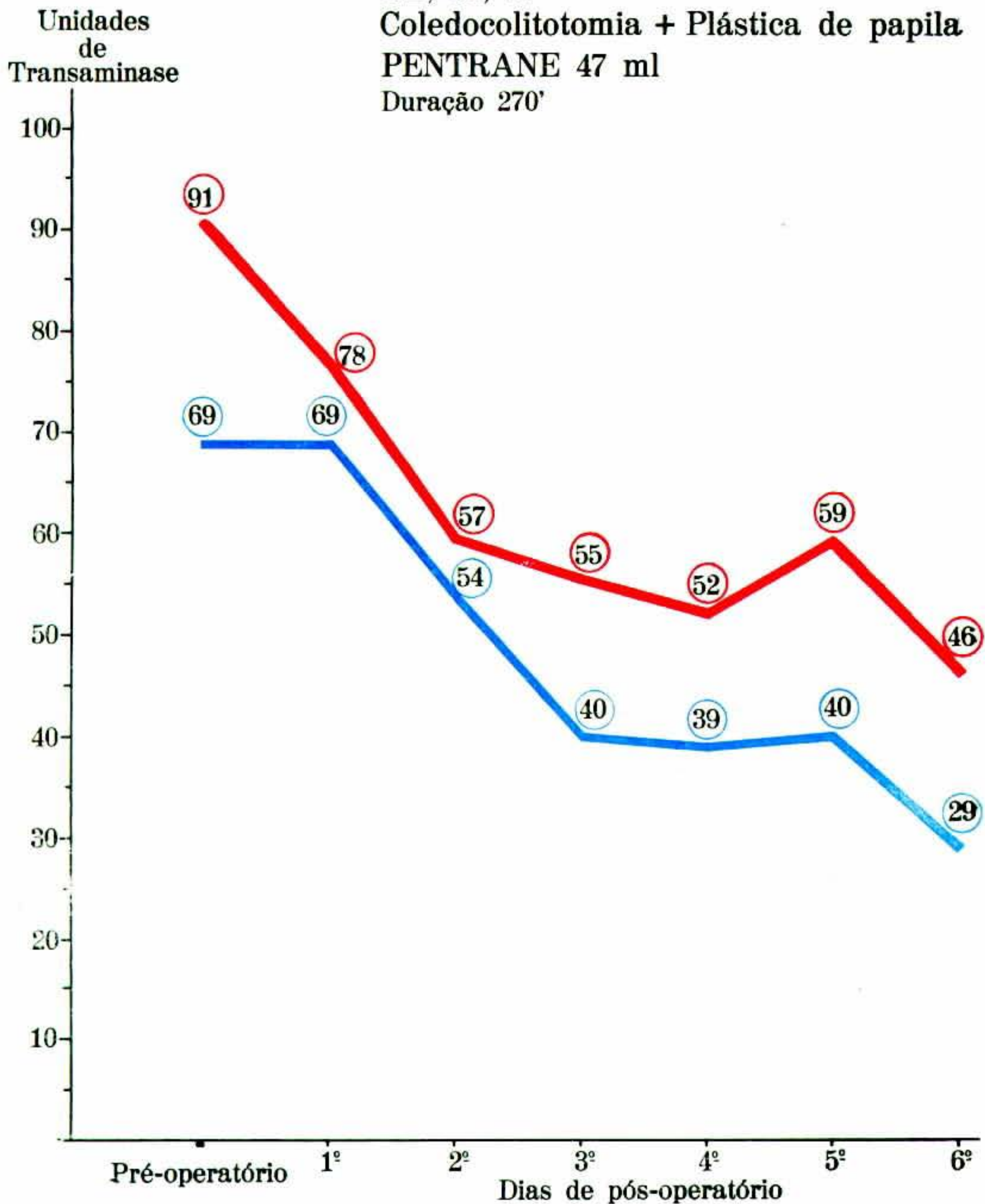
Observar que a pequena elevação pós operatória da transaminase não excede os limites normais (0 a 40 unidades).

Antes de aplicar o metoxifluorano à pacientes ictericos por obstrução calculosa ou não, procuramos observar o comportamento da transaminase pirúvica (T.A.P.) em 5 pacientes não ictericos, nunca tendo constatado elevação da T.A.P. além dos níveis normais como está mostrado no Quadro XIII.

## QUADRO XIV

Variações das Transaminases  
**Oxalacética** e **Pirúvica**  
 no paciente icterico

HB, 62, M  
 Coledocolitotomia + Plástica de papila  
 PENTRANE 47 ml  
 Duração 270'



Observar que no terceiro dia pós operatório a T.A.P. está em nível normal.

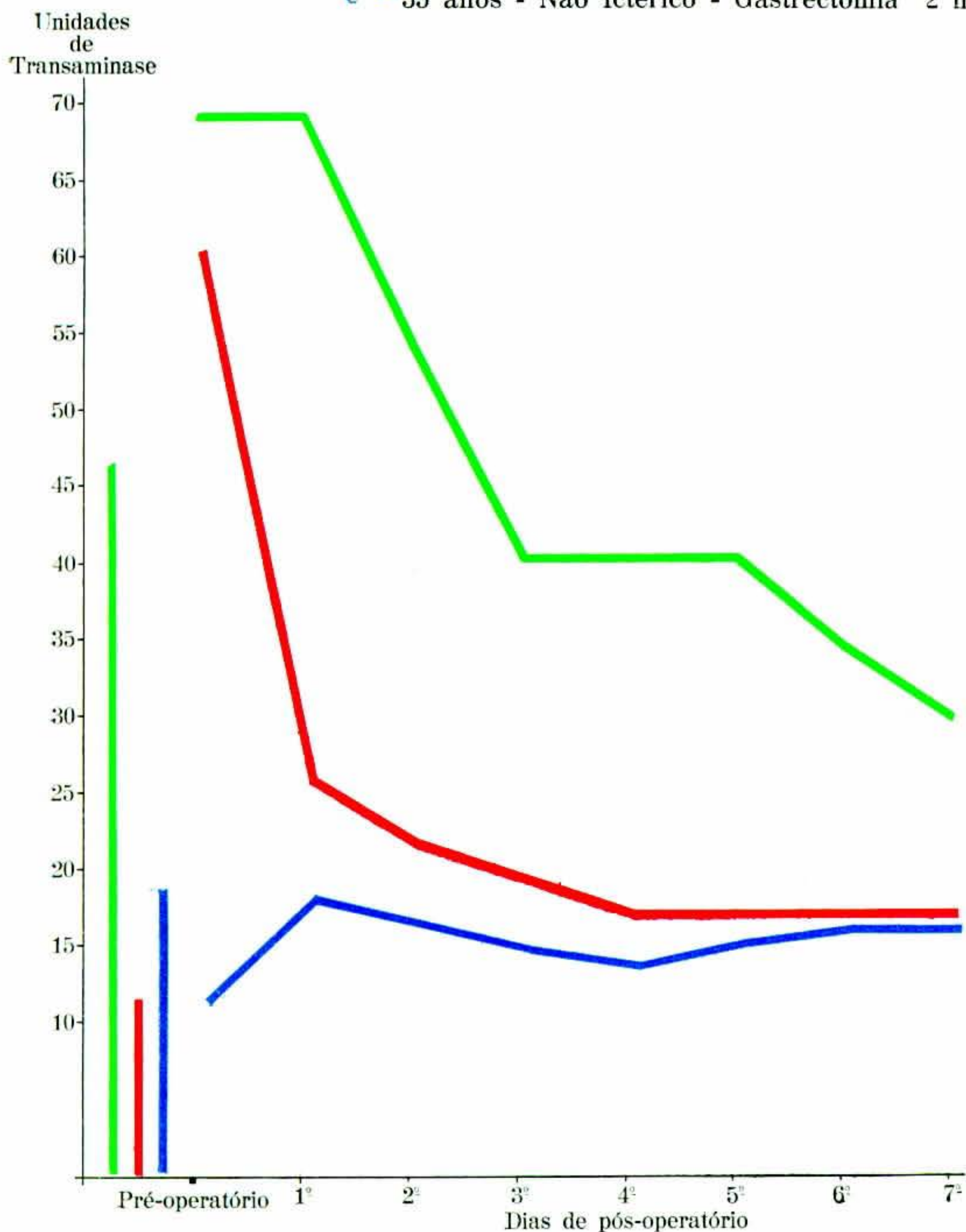
Observando-se o comportamento das transaminases pirúvica e oxaloacética em pacientes ictericos que receberam metoxifluorano em concentrações analgésicas, observa-se uma queda das mesmas (Quadro XIV). A T.A.P. normalisa-se no



## QUADRO XV

## Variações da Transaminase pirúvica

- A — 62 anos - Ictérico - Coledocolitíase 4h 30'  
 B — 82 anos - Ictérica - Coledocolitíase 1h 30'  
 C — 35 anos - Não Ictérico - Gastrectomia 2 h



À esquerda do quadro as quantidades consumidas de metoxifluorano. Notar queda dos valores nos icterícos e pequena elevação, dentro da faixa de normalidade, no indivíduo não icteríco.

terceiro dia de pós-operatório, antes da transaminase oxaloacética atingir níveis normais. No Quadro XV está mos-

trado o comportamento da T.A.P. em dois pacientes ictericos e em um paciente icterico.

Temos empregado o metoxifluorano em pacientes ictericos por obstrução e nunca observamos agravamento das condições hepáticas verificáveis pelas medidas de transaminase pirúvica. Se houvesse ação destrutiva do agente sobre uma célula hepática funcionamente lesada os valores de transaminase deveriam se elevar após a administração do agente e não sofreram redução.

Tal fato nos leva a considerar o metoxifluorano, quanto à suas ações sobre o fígado, primariamente como um éter e não como um halogenado.

### SUMMARY

#### METHOXYFLURANE AS AN ANALGESIC IN SURGERY: ANALYSIS OF 1.000 CASES

A through discussion of the actions of methoxyflurane used during a clinical experience of 1.000 cases is based on studies realized in groups of patients. The method consisted in a form of ballanced anesthesia with thiopental, gallamine and methoxyflurane vaporised in Takaoka's vaporiser with controlled respiration on Takaoka's respirator.

When methoxyflurane is used as analgesic, lower doses of thiopental and gallamine are necessary for the anesthesia. Post operative analgesia is prolonged and related with the amount of methoxyflurane received by the patient. It is called the attention for the potentiating hypotensive effect of methoxyflurane when clorpromazine or trimethaphan are used. Intraocular tension is lowered and a height of cutaneous temperature occurs during the maintenance of anesthesia, probably related with the hypotensive properties of methoxyflurane.

The measurement of piruvic transaminase done in jaundiced patients wich biliary obstruction, shows no hepatotoxic effect, in cases with previously altered liver function.

It is the author's opinion that methoxyflurane is a safe and usefull anesthetic agent to be incorporate in the anesthetist's arsenal.

### REFERENCIAS

1. Artusio Jr. J. F., Van Poznak, A. — The concept of intermediate potency Far East J. Anesth. 2, 27, 1958.
2. Karp. M. — Changing concepts and present trends in anesthesiology. The Surg. Clin. of North America, 39, 1, 219-229, 1959.
3. Boisvert. M., Hudon, F. — Clinical evaluation of methoxyflurane in obstetrical anesthesia. A report of 500 cases. Canad. Anesth. Soc. Jornal, 9:325-330, 1962.
4. Hudon, F., Jacques, A., Clavet, M., Houdle, J., Pelletir, J., Trahan, M. Symposium on methoxifluorane. Canad. Anesth. Soc. J., 10:276-285, 1963.
5. Wyant, G. M., Chang, C. A., Repicavoli, E. — Methoxyflurane (Penthrane(R) ). A Laboratory and clinical study. Canad. Anesth. Soc. J. 8:477-487, 1961.

6. North, W. C., Knox, P. R. — The influence of methoxyflurane upon the cardiovascular response to epinephrine. *Fed. Proc.* 20:312, 1961.
7. Walker, J. A., Eggers, G. W., Allen, C. R., cit. in (4)
8. López Belio, M. — Comunicação pessoal.
9. Nishimura, O. — Comunicação pessoal.
10. Ngai, S. H., Hanks, E. C. — Effect of methoxyflurane on electromyogram neuro-muscular transmission and spinal reflex. *Anesthesiology*, 23:1, 1962.
11. North, W. C., Knox, P. R., Vartanian, V., Stephen, C. R. — Respiratory, circulatory and hepatic effects of methoxyflurane in dogs. *Anesthesiology*, 22:138, 1961.
12. Van Poznak, A., Artusio Jr. J. F., cit in (4)
13. Bamforth, F. J., Siebecker, K. L., Kraemer, R., Orth, O. S. — Effect of epinephrine on the dog heart during methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 22:169, 1961.
14. Mc Garry, P. M. F. — Clinical experience with methoxyflurane. *Canad. Anesth. Soc. J.*, 10:380-389, 1963.
15. Power, D. J. — McGill University experiences with methoxyflurane. *Canad. Anesth. Soc. J.*, 8:488-491, 1961.
16. Jarman, R., Edghill, H. B. — Methoxyflurane. *Anesthesia*, 18:265-289, 1963.
17. Nava, J. M. C. — Comunicação pessoal.
18. Couto, Erivaldo — Simpósio sobre Pentrane, Juiz de Fora, MG. — Novembro 1964.
19. López Belio, M. — Comunicação pessoal.
20. Artusio Jr. J. F. — Clinical evaluation of methoxyflurane in man. *Fed. Proc.* 19:273, 1960.
21. Wasmuth, C. E., Creig, J. H., Homi, J., Moraca, J., Isil, N. H., Bitte, E. M., Hale, D. E. Methoxyflurane, a new anesthetic agent. *Clev. Clin. Quart.* 27:174, 1960.
22. Vieira, Z. E. G., Zimelewicz, J. — Metoxifluorano um novo anestésico volátil. *Rev. Bras. Anest.* 12:253-264, 1963.
23. Nicoletti, R. L., Soares, P. M., Sato, M., Lourenço, C. F. C., Elias, L. — Analgesia pelo Metoxifluorano com emprêgo do vaporizador de Takaoka. *Rev. Bras. Anest.* 14:3, 218-226, 1964.

DR. REYNALDO PASCHOAL RUSSO  
Rua Clélia 896  
São Paulo — SP.